

## VACCINS : LES PRODUCTEURS DES PAYS DU SUD

J.J. BERTRAND

*Med Trop* 2007 ; 67 : 347-350

**RÉSUMÉ** • Les producteurs de vaccins dans les pays du Sud s'inscrivent aujourd'hui de façon significative dans le paysage global. Ils représentent en 2006 plus de 10 % de la production en valeur au plan mondial avec une évolution au cours des 2 années 2004-2006 de l'ordre de 70 %, supérieure à celle de l'ensemble des producteurs. La production en volume, difficile à cerner, est plus importante du fait des prix bas pratiqués dans la plupart de ces pays. Pendant très longtemps, jusque dans les années 80, l'industrie est apparue éclatée en une myriade de sociétés, d'envergure limitée. Leur création fut en grande partie le fait de gouvernements désireux de couvrir les besoins de leurs populations en vaccins essentiels. A ceux là se sont ajoutées des sociétés créées à partir d'institutions, d'organismes privés (Institut Pasteur Production, laboratoires Connaught, Institut Merieux). Aujourd'hui, on se trouve en présence de deux catégories de producteurs : les producteurs locaux fabriquant des vaccins essentiellement monovalents et des groupes ayant une présence mondiale et investissant fortement en Recherche et Développement. Les fabricants locaux sont essentiellement présents dans les grands pays du Sud : Chine, Inde, Brésil, Indonésie, et dans les pays de l'Est. Leur expansion internationale, pour les plus dynamiques, se concentre dans les mêmes pays du Sud, à l'exclusion de l'Amérique du Nord et de l'Europe. Avec le support des organisations internationales, comme l'OMS, l'UNICEF et GAVI, se nouent des alliances, s'organisent des réseaux dont le but est de fournir des vaccins de qualité, de façon durable, à un prix abordable aux pays en voie de développement. L'importance de ces producteurs est appelée à croître pour le plus grand bénéfice des populations du Sud.

**MOTS-CLÉS** • Vaccins - Producteurs pays du Sud.

### VACCINES: PRODUCERS IN SOUTHERN HEMISPHERE COUNTRIES

**ABSTRACT** • Vaccine producers in southern hemisphere countries now contribute significantly to global output. In 2006 southern hemisphere countries accounted for more than 10% of the total worldwide production with a progression approximately 70% greater than all producers combined in the two-year period between 2004 and 2006. Though difficult to measure, production in volume is higher due to lower prices practiced in most of these countries. For many years before the 1980s, production was scattered among numerous limited-scale companies. Most were founded at the initiative of governments striving to cover the needs of the population for essential vaccines. A number of institutions and private structures such as Institut Pasteur Production, Connaught Laboratories, and Institut Merieux have also set up production facilities. Today's producers can be divided into two categories, i.e., local producers that produce mainly monovalent vaccines and worldwide producers with strong R&D investment programs. Local producers are located mainly in large southern hemisphere countries such as China, India, Brazil, and Indonesia as well as in eastern countries. For the most dynamic companies, international development is focused on southern hemisphere countries excluding North America and Europe. With the support international organization such as WHO, UNICEF and GAVI, alliances are now being formed and networks are being organized in an effort to ensure reliable supplies of high quality vaccines at affordable prices in developing countries. The contribution of these producers will increase for the greater benefit of the people living in the southern hemisphere.

**KEY WORDS** • Vaccines - Producers - Southern hemisphere.

L'augmentation des coûts de recherche et de développement, des exigences réglementaires et des contraintes de production a entraîné une profonde modification de l'industrie du vaccin au cours des deux dernières décennies.

Aujourd'hui, le domaine se partage en un petit nombre d'entreprises à vocation mondiale, filiales en général de grands groupes pharmaceutiques et des producteurs locaux concentrés essentiellement dans les grands pays émergents du Sud.

### COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ?

Pendant très longtemps, jusque dans les années 80, la fabrication des vaccins est apparue éclatée en une myriade de

sociétés d'envergure limitée. Rappelons nous la formule célèbre de Jonas Salk lancée en 1955 « on ne brevète pas le soleil » réaffirmant ainsi l'idée après Pasteur qu'il ne devait pas y avoir de protection intellectuelle pour les vaccins qui devaient appartenir « à la population ».

C'était une époque où les vaccins étaient peu chers et leur production considérée comme une sorte de service public. Des gouvernements avaient suscité la création de sociétés destinées à la satisfaction des besoins de leurs populations en vaccins essentiels. C'était le cas, en Russie, en Chine avec le CNBG, au Brésil avec Fiocruz, à Cuba avec CIGB et Heber, aux Pays-Bas avec le RIVM ou encore en Indonésie avec Biofarma.

Des organismes privés et des fondations jouaient ailleurs le même rôle, comme l'Institut Pasteur en France qui produisait lui-même des vaccins avant de déléguer cette fonction à une filiale industrielle, Institut Pasteur Production. On peut encore citer l'Université de Toronto qui créa les laboratoires Connaught. D'autres sociétés de vaccins avaient été lancées par des individus, tel Charles Mérieux en France.

- Travail de J.J.B., Président des Conseils de Guerbet, Neovacs et Cytheris.
- Correspondance : J.J. BERTRAND, 86 bd Maurice Barrès, 92200 Neuilly sur Seine, France.
- Courriel : jj.bertrand@wanadoo.fr

A partir de la fin des années 80, les vaccins furent happés par l'industrie moderne et ses exigences d'investissement, de productivité. Jonas Salk brevèterait aujourd'hui son vaccin, ne serait-ce que pour financer le célèbre Institut qu'il a fondé à la Jolla, en Californie.

Une autre dimension doit être prise en considération s'agissant de la production des vaccins. C'est une partition qui se joue à plusieurs mains : celle des producteurs mais aussi celle des gouvernements et plus encore aujourd'hui celle des institutions internationales (OMS, Unicef) et des partenariats résultant d'initiatives privées : GAVI (Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination) étant un des exemples les plus significatifs.

## DEUX CATÉGORIES D'INDUSTRIELS EN 2007

### Les groupes multinationaux

Evoquons rapidement la concentration de l'industrie des vaccins qui s'est inscrite ces dernières années dans le mouvement général de restructuration de l'industrie pharmaceutique. L'histoire de cette concentration s'ouvre précisément pour les vaccins avec le dépôt du brevet d'un nouveau vaccin de génie génétique contre le virus de l'hépatite B, et des innovations technologiques utilisées pour le vaccin contre la bactérie «*Haemophilus influenzae*» de type B (HiB).

Les revenus générés par le premier ont permis à Glaxo-Smith-Kline et Merck de bâtir une activité de Recherche et Développement puissante et d'élargir leur implantation internationale. Les deux entreprises, Pasteur Mérieux Connaught, aujourd'hui Sanofi Pasteur, et Wyeth Lederle avec le vaccin conjugué HiB ont fait de même. Développant de nouveaux vaccins et des combinaisons associant plusieurs valences, ils ont construit des portefeuilles de plus en plus larges.

Fin 2006, Sanofi Pasteur, GSK, Merck et Wyeth représentaient plus de 70 % du chiffre d'affaire mondial des vaccins. D'autres grands groupes pharmaceutiques investissent aujourd'hui dans le domaine, Baxter, Novartis, Astra Zeneca...

### Les producteurs locaux

Entre 2004 et 2006, pour prendre les données les plus récentes, le chiffre d'affaire des vaccins au plan mondial est passé de 7,5 milliards d'euros à environ 9,5 milliards (chiffres estimés), soit une progression de 25 % en 2 ans.

Dans le même temps, les ventes des producteurs que nous qualifierons de « locaux », par opposition aux groupes « multinationaux », sont passés de 600 millions d'euros à 1 milliard d'euros soit une progression de près de 70 % en 2 ans, supérieure à celle de l'ensemble du marché. Compte tenu des prix plus faibles dans les pays du Sud, il est certain que la production en volume représente une part beaucoup plus importante mais qu'il est difficile d'appréhender.

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX PAYS PRODUCTEURS LOCAUX ?

Deux pays se détachent :

- la Chine qui représente autour de 38 % du total des « locaux » en 2006, entre producteurs « publics » et « privés » ;
- l'Inde qui représente 27 %, soit au total pour les deux grands pays émergents de l'ordre de 65 % de la production dite « locale ».

Les autres pays par ordre d'importance regroupent des producteurs des pays de l'Est, de Russie, d'Indonésie, d'Australie, de Corée et de Cuba.

Pendant longtemps, les producteurs locaux ont fabriqué des vaccins monovalents, sauf exception avec le vaccin « Diphthérie-Tétanos-Polio » du Programme élargi de vaccinations (PEV). Ces vaccins sont encore vendus dans les pays de production et les pays voisins.

Les vaccins produits et les techniques utilisées n'ont jamais été brevetés ou leurs brevets sont tombés dans le domaine public. Les conditions locales ont permis à ces fabricants de proposer leurs valences à des prix concurrentiels tandis que, par ailleurs, les groupes « multinationaux » se désengageaient progressivement de la production des vaccins traditionnels.

L'augmentation des besoins des pays en développement et la croissance démographique aidant, ces producteurs « locaux » ont connu et connaissent la progression remarquable que nous venons de constater.

Grâce à cette croissance, certains d'entre eux, les plus dynamiques, ont pu mener des programmes de développement de combinaisons vaccinales qui font d'eux des concurrents des groupes « multinationaux », en particulier, dans les pays du Sud.

## QUELS SONT LES PRODUCTEURS LOCAUX, EN PARTICULIER DANS LES 2 PRINCIPAUX PAYS PRODUCTEURS CHINE ET INDE ?

### Chine

Fin 2006, le marché chinois des vaccins que l'on estime autour de 500 millions d'euros est tenu principalement par deux groupes de producteurs locaux : CNBG (groupement de 6 sociétés de production nationalisées et de Kunming) qui représente près de 40 % du marché avec des antigènes de base du PEV de l'OMS et une diversification sur des vaccins plus modernes tels que : grippe, hépatite A, coqueluche acellulaire, rage ; et une vingtaine de sociétés dites de « biotechnologie » créées à l'aide de fonds privés, produisant chacune un petit nombre de vaccins, particulièrement des valences hors du PEV qui couvrent également de l'ordre de 40 % du marché.

Les 20 % restant sont l'apanage des producteurs « multinationaux ».

Les entreprises chinoises contribuent pour une certaine part aux appels d'offres internationaux de l'Unicef, mais leur développement à l'extérieur de la Chine reste moins important que celui de leurs rivaux indiens. Les « Biotechs » sont encore d'une taille insuffisante, ne disposant souvent que de

1 ou 2 vaccins, les entreprises d'Etat se concentrant essentiellement sur les besoins locaux.

## Inde

Contrairement à ce que le dynamisme des pays et la croissance démographique pourraient laisser croire, le marché des vaccins en Inde est nettement plus étroit que le marché chinois, de l'ordre de 150 millions d'euros. Ceci s'explique par des prix très bas pour les vaccins essentiels et le fait qu'il s'agit d'un marché en grande partie public.

Contrairement à la Chine, les entreprises, particulièrement deux d'entre elles, Serum Institute of India et Panacea, sont plus dynamiques en termes d'internationalisation. Leur chiffre d'affaire à l'extérieur des frontières est équivalent à celui réalisé sur le marché intérieur.

Les producteurs se répartissent en :

- sociétés locales, les plus importantes étant des sociétés privées comme Serum Institute qui représente 15 % environ du marché intérieur, Panacea 5 % et Shantha 3 %. On compte six sociétés nationalisées : Human biological, Haffekine, Cri Kasauli, Bibcol, PII Coonor et BCG Laboratories. Au total, les sociétés locales représentent environ près de 60 % du chiffre d'affaire national ;

- les 40 % restants sont le fait des sociétés multinationales dont les plus importantes sont Chiron, GSK et Sanofi Pasteur.

## Autres producteurs

En dehors des deux pays principaux en matière de production locale, les producteurs les plus importants se retrouvent :

- en Russie, avec une société nationale Microgen, regroupement de plusieurs producteurs, des sociétés spécialisées, par exemple Chumakov pour le vaccin Polio qui exportent vers les pays de l'ex-Union Soviétique ;

- en Indonésie, avec la société Biofarma qui exporte en Asie ;

- au Brésil avec les deux leaders Fiocruz, société nationale et l'Institut Butantan, qui en plus du marché brésilien exportent en Amérique du Sud ;

- à Cuba, avec en particulier Heber qui noue des accords avec certains pays africains et l'Algérie ;

- enfin, on trouve quelques producteurs en Corée, dans les pays de l'Est, en Australie avec CSL qui exporte également en Asie.

## LA PROBLÉMATIQUE D'INTERNATIONALISATION

Si l'on considère l'ensemble des producteurs de vaccins à l'échelle mondiale, on peut aujourd'hui les classer en quatre catégories :

- les sociétés locales avec une gamme étroite de vaccins, des stratégies locales focalisées sur peu de valences et opérant sur un marché local ; c'est le cas par exemple des producteurs chinois privés, une partie des producteurs indiens... ;

- les sociétés locales avec des gammes plus larges qui disposent en plus de capacités de production pour satisfaire de larges besoins locaux. Les producteurs russes en sont des exemples, les producteurs chinois et indiens nationalisés également ;

- des acteurs plus internationaux que nous qualifierons de « moyens » avec un portefeuille large, des outils de production adaptés importants, une gamme de vaccins approuvés par l'OMS, qui réalisent une part de leur expansion à travers les appels d'offres internationaux et les marchés publics. On peut citer par exemple le Serum Institute of India, Panacea, Biofarma en Indonésie ou Fiocruz, Butantan au Brésil ;

- enfin, les sociétés multinationales qui disposent de ressources importantes en Recherche et Développement et en production, pour développer de nouveaux vaccins. Elles tirent la majeure partie de leurs revenus des marchés Nord Américains et Européens et sont présentes sur les marchés internationaux privés avec des combinaisons ou leurs innovations supportées par des partenariats. Concernant les marchés publics, elles interviennent au travers des appels d'offres de l'Unicef.

L'accès aux marchés les plus rémunérateurs aujourd'hui est rendu difficile pour les trois premières catégories de producteurs. La raison est qu'il n'existe pas véritablement de « génériques » de vaccins. Produits du vivant, les vaccins n'échappent pas à l'une des caractéristiques de la vie, la diversité. Deux lots ne seront jamais exactement identiques. Il existe bien entendu des vaccins similaires mais obtenus à partir de souches ou de cultures différentes. Il leur faut, pour être enregistrés par les autorités les plus difficiles (FDA, EMEA), disposer d'études cliniques, qui rendent leurs coûts de développement élevés, et de centres de production agréés par ces mêmes autorités qui exigent un très haut niveau de qualité.

Alors qu'un producteur de spécialités pharmaceutiques enregistre le générique d'un médicament majeur aux Etats-Unis ou en Europe avec un simple dossier analytique, pour un coût très faible, il n'en va pas de même pour un vaccin en l'état actuel des législations.

La conséquence en matière d'expansion internationale pour les fabricants locaux est que celle-ci s'effectue essentiellement dans les pays du Sud et souvent à la faveur d'appels d'offres soit d'autorités publiques locales, soit plus généralement internationales comme l'Unicef. La progression la plus spectaculaire entre 2004 et 2006 a été obtenue par les sociétés indiennes Serum Institute et P5 qui ont pratiquement doublé leurs ventes à l'extérieur.

## LE RÔLE DE L'ALLIANCE MONDIALE POUR LES VACCINS ET LA VACCINATION (GAVI)

Malgré la création en 1974 du « Programme élargi de vaccination » et plus encore en 1990 de « l'Initiative pour la Vaccination des Enfants », qui ont connu des difficultés de mise en place, on assista à une diminution de la couverture vaccinale dans les pays en développement. Ainsi s'imposa la création d'un nouveau type de partenariat, public et privé : « L'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination » (GAVI) qui vit le jour en 1999 sous l'im-

pulsion de la Banque Mondiale et de l'OMS, soutenue par un financement de la fondation Bill et Méline Gates.

Cette alliance entre des institutions internationales, des gouvernements, des producteurs de vaccins et des ONG recueille des dons à travers un fond et se propose plusieurs défis :

- financer des infrastructures (chaîne du froid, véhicules) et former le personnel de santé dans les pays en développement ;

- fournir les vaccins du PEV ;

- fournir des vaccins insuffisamment utilisés dans les pays du Sud, par exemple ceux contre l'hépatite B, le HiB ou la fièvre jaune ;

- à plus long terme, mettre à disposition plus rapidement que par le passé, des vaccins adaptés à ces pays, ou développer de nouvelles cibles avec la création de mécanismes de financement adaptés.

Avec le support de GAVI, de l'OMS et des organisations internationales, les producteurs des pays du Sud s'organisent pour fournir à des prix abordables des vaccins de qualité aux pays en développement. Cette politique Sud/Sud fait intervenir « en réseau » un nombre croissant de partenaires et permet d'aboutir aujourd'hui à un meilleur niveau d'approvisionnement de ces pays.

En effet, dans une période récente, autour des années 2000, une dizaine de producteurs, pour la plupart fournisseurs de l'Unicef, ont arrêté leur production de vaccins, essentiellement pour des problèmes de non-rentabilité, avec pour

conséquence de générer une sous-production chronique. L'Unicef a tiré les leçons de cette situation en sélectionnant ses offres selon le niveau des prix, mais également selon un concept de sécurité d'approvisionnement et en s'efforçant de respecter un équilibre entre producteurs du Sud et groupes multinationaux. Il reste quelques tensions sur l'approvisionnement de certains vaccins, vaccin rougeoleux et vaccin DTP, mais la situation s'est nettement stabilisée.

Le défi le plus important à terme est de fournir aux pays en développement de nouveaux vaccins (pneumo conjugué, Rotavirus,...) et de raccourcir le temps d'accès de ces innovations à ces marchés.

Avec la création d'organisations et de mécanismes de financement plus sophistiqués, à la fois pour les investisseurs mais également pour les industriels, on peut raisonnablement espérer que ce qui est en marche ne s'arrêtera pas et s'amplifiera à l'avenir.

*«La vaccination est un immense succès de Santé publique. Elle a sauvé la vie de millions d'enfants, tandis que des millions d'autres lui doivent la chance de vivre en bonne santé, de pouvoir s'instruire, jouer, lire et écrire, se déplacer librement sans souffrance» (Nelson Mandela).*

En voyant les progrès récents des producteurs du Sud associés à ceux des groupes multinationaux, on ne peut que rêver de multiplier les chances évoquées par Nelson Mandela, pour le bénéfice d'un plus grand nombre d'enfants à travers le monde.